Papillomatosis der Zunge auf leukoplakischer Grundlage.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Zahnheilkunde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen

Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt von

Wendelin Kolb

appr. Zahnarzt aus Mengersreuth.

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Juli 1930.

1930

Buchdruckerei Karl Döres, Erlangen, Jägerstraße 3

Telefon 2521

30:258

Dekan:

Professor Dr. med. et. phil. Hermann Wintz.

Referent:

Privatdozent Dr. med. Friedrich Dietel.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dem Andenken meines Vaters

gewidmet!

Unter den Geschwülsten, die in der Mundhöhle und den angrenzenden Gebieten häufig vorkommen, spielen die Papillome eine große Rolle. Es sind tumoratige Neubildungen, die zu Beginn das Aussehen von kleinen, stecknadelkopfgroßen, geröteten Wärzchen haben, im Laufe der Zeit aber zu größeren, himbeer- oder blumenkohlartigen Gebilden heranwuchern und die Größe einer Faust erreichen können. Da diese Neoplasmen im Anfangsstadium infolge ihrer Kleinheiten wenig oder gar keine Beschwerden machen, fühlt sich der Patient meist auch gar nicht veranlaßt, deswegen einen Arzt aufzusuchen, wenn er nicht von anderer Seite auf evtl. spätere Folgen aufmerksam gemacht wird.

Eine einheitliche Benennung dieser benignen Neubildungen ist noch nicht zustande gekommen und wir finden in der Literatur dafür verschiedene Bezeichnungen von verschiedenen Gesichtspunkten aus.

Von einigen pathologischen Anatomen, namentlich von Virchow, ist die Berechtigung, das Papillom als eine besondere Geschwulstart anzusehen, sehr angezweifelt worden. Virchow möchte diese Neubildungen unter die Fibrome eingereiht wissen, da er auf dem Standpunkt steht, daß das Bindegewebe den Hauptanteil an dem Wachstum hat, während das Epithel, seiner Funktion als Deckepithel folgend, nur die Bindegewebssprossen überzieht. Er wünscht daher den Ausdruck

„papilläres Fibrom“ und betrachtet das Papillom als eine Unterart des Fibrom. Birch-Hirschfeld, Hanau, Eberth, Pfannenstiel etc. dagegen lassen den Anstoß zur Geschwulstbildung vom Epithel ausgehen. Sie stützten sich dabei auf die Entwicklungsgeschichte und auf die selteneren Kombinationen von Papillom mit Adenom, Carzinom, Tumoren, die ihren Ursprung der primären Epithelwucherung zu verdanken haben. Als erster gebrauchte Krämer den Ausdruck „Papillom“, Herxheimer spricht von Fibroepithelioma papillare, v. Bingner dagegen von Hornwarzengeschwulst (verruca cornea), da eine typische Verhornung vorhanden sei. Dürck geht so ziemlich mit Virchow, jedoch ist nach seiner Auffassung die Gefäßproliferation und -Dilatation die Hauptursache für die mannigfaltig auftretenden papillären Wucherungen. Nach Ribbert ist der Name „Papillom“ nicht exakt, da er einen nur aus bindegewebigen Papillen bestehenden Tumor bedeuten würde, während es sich doch sowohl um bindegewebige als auch epitheliale Geschwülste handelt. Einen ähnlichen Standpunkt nimmt Unna ein. Nicht richtig dürfte der gemachte Unterschied in der Bezeichnung zwischen Warzen und Papillomen sein. Obwohl beide denselben histologischen Bau aufweisen, bezeichnet man Geschwülste auf der Oberfläche der Haut immer als Warzen, während diejenigen der epidermoidalen Schleimhäute Papillome genannt werden. Der Ausdruck „Zottenkrebs“ für das Blasenpapillom, wie er sich besonders in den älteren Lehrbüchern und Publikationen findet, stellt einen rein morphologischen Begriff dar und läßt keinen Schluß auf den benignen oder malignen Charakter ziehen.

Bis heute wurde noch keine Bezeichnung für diese Tumorart gefunden, die in jeder Hinsicht passend und gerecht wäre. Der gebräuchlichste Ausdruck dafür ist

Papillom, wenn er auch nicht die gleichzeitige Beteiligung von Bindegewebe und Epithel zum Ausdruck bringt, und ist in den Lehrbüchern am ehesten anerkannt.

Praedilektionssitz der Papillome ist nach Herxheimer das Genitale (Sulcus coronarius, Urethra, kleine Labien, Vagina) und die Analgegend, wo sie sich an der Schleimhautgrenze am häufigsten finden. Für diese Art ist der Ausdruck Condylom geprägt worden. Seltener dagegen werden sie an der Umgebung des Mundes und der Mundhöhlenschleimhaut beobachtet. Über das Vorkommen in der Mundhöhle und die Beteiligung der einzelnen Teile derselben können wir aus einer von Kretz zusammengestellten Statistik entnehmen, daß von 173 Fällen besonders die Uvula befallen war und zwar mit 38%, anschließend kommen dann Gaumensegel und Gaumenbögen, während der Rest sich auf harten und weichen Gaumen, hintere Pharynxwand, Epiglottis und Zunge verteilt.

Weitaus am häufigsten ist das männliche Geschlecht von Papillomen befallen. Als Grund hiefür wird der übermäßige Genuß von Alkohol und Tabak angegeben. Sehr oft wurden in Verbindung mit Papillomen auch andere Mund-, Nasen- und Rachenerkrankungen chronisch entzündlicher Art beobachtet und man nimmt an, daß chronische Reizzustände sehr zur Entstehung der Papillome beitragen, worauf ich an anderer Stelle noch zurückkommen werde.

Bezüglich der Form wurden die Papillome in harte und weiche eingeteilt. Zu den ersteren zählen die Warzen, die papillären Naevi, das spitze Condylom und das Hauthorn, auf welche hier nicht näher eingegangen werden soll. In den meisten Fällen treffen wir in der Mundhöhle die weichen Papillome an mit

einigen wenigen Ausnahmen und wir haben es hier in der Mehrzahl mit hyperplastischen Neubildungen zu tun. Das äußere Aussehen ist sehr abwechslungsreich, breit aufsitzend, kurz oder lang gestielt, in feinen Zotten endigend, kleinwarzig, himbeerförmig, trauben- oder blumenkohlartig, je nachdem sie ihren Sitz haben. An der Uvula, am harten und weichen Gaumen und an den Alveolarfortsätzen sind sie meistens gestielt, während auf dem Boden der Mundhöhle, auf der Zunge die breitgelappte, himbeerartige Form fast regelmäßig beobachtet wird. Die Farbe ist weißlichgrau bis rötlich und hängt von dem Gefäßreichtum der bindegewebigen Grundlage und der Dicke der Epithelbekleidung ab. Die Größe dieser papillomatösen Geschwülste ist, wie schon eingangs bemerkt, sehr verschieden. Stecknadelkopf- bis Himbeergröße ist die vorherrschendste Ausdehnung. In diesem Umfange verursachen sie meist keine oder wenig Beschwerden und werden deshalb vielfach als Nebenbefund festgestellt. Sie können aber auch ein Ausmaß erreichen, daß sie infolge ihrer Größe eine ernste Gefahr für den Patienten bilden.

Außer den angeführten Papillomen der äußeren Haut und der Mundhöhle gibt es auf der inneren Fläche des Nierenbeckens, der Ureteren und vor allem der Harnblase Neubildungen, die ebenfalls zu den papillomatösen Wucherungen gerechnet werden. Es sind Geschwülste von zottigem Aussehen und werden Zottenpolypen, auch Zottenkrebse genannt. Das Blasenpapillom kann entarten und wird besonders gefährlich durch Blutungen, Verlegung der Ureteren und der Urethra und durch Hinzutreten einer Entzündung.

Über die Entstehung der Papillome im allgemeinen stehen sich zwei Ansichten gegenüber: die einen legen das Hauptgewicht und die Initiative zum geschwulst-

mäßigem Wachstum auf das Bindegewebe, andere wieder sprechen diese Eigenschaften dem Epithel zu. Jedenfalls ist es nicht leicht zu entscheiden, ob das Bindegewebe oder das Epithel den ersten Anstoß zur Entstehung des Papilloms gibt. Eine grundlegende Bedingung dafür wäre der scharfe Unterschied zwischen wirklicher Geschwulst und hyperplastischer, tumorartiger, entzündlicher Wucherung, eine Forderung, die Borst aufstellt. Eine strenge Unterscheidungsgrenze ist schwer zu ziehen, da Übergangs- und kombinierte Formen nicht allzuselten sind. Denn weder der Bau noch das Wachstum noch das Verhalten der papillären Neubildungen zeigen oft die Selbstständigkeit, die für die echten Tumoren charakteristisch ist; es stellt lediglich eine Folge von entzündlichen Vorgängen dar. Andere Autoren dagegen nehmen sämtliche papillösen Neubildungen in die Klasse der echten Geschwülste auf.

Über die eigentliche Ursache der Entstehung der Tumoren ist man sich noch nicht klar, jedoch sind viele beobachtete Begleiterscheinungen bekannt, die bei der Entstehung solcher Neubildungen einwirken oder mindestens auf deren Wachstum fördernd wirken. Spezifische Neigung, Praedisposition, örtliche, langandauernde Reize spielen eine anerkannte Rolle. Eines der Hauptmerkmale ist jedenfalls der Reiz eines pathologisch veränderten Sekretes. Katarrhe mit und ohne eitrige Beimischung mit ihrer zähen Dickflüssigkeit, die sich in Nischen und Buchten festsetzen oder an vorstehenden, besonders geeigneten Stellen verdicken und schließlich eintrocknen, reizen die Schleimhaut und regen zur Entzündung und Wucherung an. Daher finden sich häufig im Anschluß an eine Gonorrhoe spitze Conylome in der Genitalgegend. In der Gravidität und bei Fluor wurden stark auftretende, papilläre

Wucherungen beobachtet. Damit steht die von Unna betonte Disposition des „feuchten Mutterbodens“ bestimmter Schleimhäute und nässender Hautstellen zur Anregung papillärer Excrescenzen im Zusammenhang.

Ein großer Teil der papillären Geschwülste verdankt seine Entstehung mechanischen Insulten, Verletzungen, dadurch entstandenen Narben und chronisch traumatischen Einflüssen, wie aus der Literatur zweifellos hervorgeht. Wichtig ist hier auf jeden Fall für Papillome in der Mundhöhle der schlechte Sitz von mangelhaft gearbeiteten Prothesen, Einsetzen von Zahnersatzstücken auf chronisch periodonditische Wurzelstümpfe, ohne diese vorher zu entfernen und überhaupt ein ungepflegter, unsanierter Mund mit vielen, stark kariösen Zähnen. Im letzten Falle z. B. kann durch den dauernden Reiz der scharfen Kanten stark kariöser Zähne die Zunge zur Wucherung angeregt werden.

Interessant sind Versuche von Ribbert, der an der Innenfläche einer Kaninchenlippe künstlich papillomatöse Wucherungen dadurch erzeugte, daß er an einer bestimmten Stelle durch Abkratzen die Haut zum Bluten brachte, mit der sich regenerierenden Epitheldecke wiederholt auf dieselbe Weise verfuhr und schließlich den Defekt abheilen ließ. Nach der Abheilung zeigten sich kleine, papillomatöse Wucherungen.

Eine andere interessante Beobachtung von Stahr zur Frage der Bedeutung mechanischer Einwirkungen ist in den „Ergebnissen der Allg. Pathologie und path. Anatomie“ über die Entstehung eines „Epithelioma papillare“ geschildert. Auf dem hinteren Teil der Zunge bei Ratten, welche mit Hafer gefüttert wurden, fand er feine, aus dem Hafer stammende Härchen im Epithel eingekeilt.

Auch die toxische und chemisch chronische Gewebsschädigung darf jedenfalls nicht unbeachtet gelassen werden in ätiologischer Hinsicht. Nach Rehns Beobachtung sind Papillome der Harnblase bei Fuchsinarbeitern aufgetreten und er gibt als Ursache die chronisch chemische Reizung durch Anilin an. Es fragt sich bloß, ob die Disposition während der Toxineinwirkung entstand oder schon vorher vorhanden war, sodaß die Toxine nur wachstumfördernd einwirken würden. Die Hauptursache dürfte auch hier der chronische Reiz sein.

Alle durch die bisher angeführten Ursachen geschilderten, papillären Geschwülste entstehen auf einer durch chronische Reizzustände hervorgerufenen Entzündungshyperplasie des Gewebes, die sich allmählich zu einer Geschwulst umwandeln kann. Durch Erfahrungen in der Praxis heilt diese Art nach Entfernung des Reizgegenstandes rasch ab.

Bei einem Teil der Papillome fehlen aber die Entzündungserscheinungen als Ausgangspunkt und Grundlage vollkommen. Diese entwickeln sich sehr langsam, manchmal unbemerkt und zeigen durchwegs gutartigen Charakter. In diesem Fall kann die oben angeführte Gewebshyperplasie auf entzündlicher Grundlage nicht mehr in Frage kommen, sondern es dürfte sich hier um Entwicklungsstörungen der Haut oder kongenitale Veranlagung handeln. Hierher gehören die papillären Naevi der äußeren Haut und die Papillome des Kehlkopfes im jugendlichen Alter und des Urogenitalapparates. Bei Papillomen wurde öfter Epithel gefunden, das an dieser Stelle normalerweise gar nicht vorhanden sein kann, so besonders bei Trachealpapillomen das Plattenepithel. Man erklärt sich das

durch Metaplasie, jedoch ist man sich über diese Frage noch nicht einig. Borst lehnt die Metaplasie im allgemeinen ab und führt diese Erscheinung auf entwicklungsgeschichtliche Störungen zurück.

Ebenfalls spricht die nicht seltene Multiplizität der Papillome in einem Organsystem für das Vorhandensein einer Disposition zur Geschwulstbildung.

Als Ursache zur Tumorbildung wurden auch Parasiten angesehen und es wurden Coccidien in papillären Wucherungen der Gallengänge bei Kaninchen gefunden. Es handelt sich jedoch hier nicht um eine wirkliche Geschwulstbildung, sondern immer nur um eine Wucherung, enstanden durch den Reiz der Parasiten.

Histologisch bestehen die Papillome aus einem bindegewebigen, meist sehr gefäßreichen, vielfach verzweigten Grundstock, dem ein mehrschichtiges oft sehr breites und stark verhornendes Plattenepithel aufsitzt. Vielfach ist das Stroma in ausgedehntem Maße von Lymphozyten und Plasmazellen durchsetzt. Leukozyten finden sich im Stroma nur beim Bestehen frischer Epitheldefekte. Das ganze Aussehen und Verhalten der Neubildungen spricht meist dafür, daß sie auf dem Boden chronisch entzündlicher Veränderungen zur Entwickiung gelangt sind.

Auch hier wieder kann man die harte und weiche Form unterscheiden. Die harten Papillome entwickeln sich gerne auf den mit Pflasterepithel überzogenen Flächen der Haut und Schleimhaut (z. B. Mundhöhle) und zeigen in den tieferen Schichten straffes, zellarmes Bindegewebe, die Papillen sind reich an Gefäßen, die strotzend gefüllt und vielfach erweitert sind, Das Epithel überzieht in dicker Schicht die verlängerten, hypertrophischen Papillen gemeinschaftlich und ist an der Oberfläche verhornt.

Die weichen Papillome dagegen nehmen ihren Ursprung von dem Cylinder-, Flimmer- oder Übergangsepithel (z. B. Nase). Ihr Bindegewebe ist zarter entwickelt, zellreicher, reicher an Blutgefäßen und entzündlichen Infiltraten; oft findet man viele Lymphknötchen, zahlreiche Spindelzellen und Fibrillen eingelagert. Nicht selten zeigt das Bindegewebe ödematösen Charakter. Drüsen werden in vielen Fällen von weichen Papillomen eingeschlossen, sie können vermehrt, in Wucherung cystisch erweitert und mit Schleimmassen ausgefüllt sein. Ihre Mündungen liegen zwischen den Papillen, atrophische Veränderungen wurden an ihnen beobachtet.

Wenn auch die Papillome im allgemeinen gutartigen Charakter zeigen, so liegen doch zahlreich beschriebene Fälle vor, daß papilläre Tumoren nach oft jahrelangem, durchaus gutartigem Bestehen in ganz kurzer Zeit sich zu Geschwülsten mit destruierendem Wachstum entwickelten und so ihre Malignität zu erkennen gaben. Die Gründe hiefür können verschieden sein.

Bei der Entfernung eines Papilloms durch operativen Eingriff wird das entartete Geschwulstgewebe nur unvollständig entfernt, sei es, daß nicht tief genug operiert wurde oder hinsichtlich der Flächenausdehnung des Tumors die Grenzen derselben nicht genügend berücksichtigt wurden. In beiden Fällen kann neben der Regeneration ein degeneratives Wachstum einsetzen. Da die Papillome gerne zur Rezidivbildung neigen, wird bei öfterem Entfernen dieser Rezidive infolge der mehrmaligen Operation das Bindegewebe weniger widerstandsfähig und schließlich so geschwächt, daß es ein Eindringen des Epithels nicht verhindern kann und es kommt so zur Ausartung des Wachstums.

Eine andere Möglichkeit wäre folgende: Obwohl die Geschwulst vollständig gutartigen Charakter zeigte,

waren doch schon von Anfang an epitheliale Keimversprengungen, wie sie uns Ribbert schildert, oder Tumorzellen nach der Auffassung Borsts vorhanden, die aber aus irgend einem Grunde sich latent verhielten und keine Erscheinungen machten. Durch Einwirken schädigender Einflüsse kann das Wachstum dieser Zellen angeregt werden, sodaß sie sich schließlich als Carcinome mit destruierendem Wachstum entpuppen. Bei dieser Umwandlung handelt es sich aber nicht darum, daß ein bisher völlig gutartiges Papillom plötzlich seinen Charakter ändert, sondern in dem Papillom war von Anfang an eine carcinomatöse Form versteckt gelegen, die aber durch das vorwiegend papilläre Wachstum verschleiert war.

Wichtig ist vor allem die Grenze des Epithels gegen das Bindegewebe und die Untersuchung der Grenze der epithelialen Neubildung des ortsständigen Gewebes. Im Gegensatz zu den einfachen, hyperplastischen Epithelproliferationen ist hier die Epithelbindegewebsgrenze nicht glatt und scharf, sondern unregelmäßig, indem breite Zapfen und schmale Stränge von Epithel als kolbige Fortsätze regellos ins Nachbargewebe vordringen; außergewöhnlich viele Mitosen sind vorhanden, was nach Borst ein Zeichen der Malignität des Papilloms sein kann, das Bindegewebe ist stark von Lymphozyten und Plasmazellen durchsetzt, wie man es immer bei einer ins Gewebe vordringenden und Bindegewebsabbau bedingenden Neubildung beobachten kann.

Die Unterscheidung von reaktiven, noch nicht krebsigen Neubildungen und malignen Blastomen ist nicht immer möglich. Bestimmt aber gehen dem eigentlichen Krebswachstum atypische Epithelprolife-

rationen voraus, die mit vollem Recht als praekanzeröse Veränderungen bezeichnet werden dürfen.

Die Histogenese der nicht sehr seltenen primären Platten-Epithelkrebse der Gallenblase wird von vielen Autoren auf eine vorhergehende Metaplasie des Cylinderepithels in Plattenepithel mit nachfolgender, geschwulstmäßiger Wucherung des Epithels zurückgeführt. Überhaupt wird dem metaplastischen Epithel die Eigenschaft geschwulstmäßigen Wachstums besonders zugeschrieben.

Die Metaplasie wird auf verschiedene Art zu deuten versucht. Nach Lubarsch ist die embryonale Keimversprengung der Hauptgrund. Borst bezeichnet Differenzierungsfehler im Aufbau der Zellen als grundlegende Ursache. Fast gleicher Anschauung ist Ribbert, der von der Rückbildung spezifisch differenzierter Zellen zu weniger hohen Stufen spricht. Die Ribbertsche Lehre wurde von Borst dahingehend erweitert, daß er ihr den Begriff der unvollkommenen Regeneration zufügte.

Zusammenfassend ist über die Malignität der Papillome zu sagen, daß

1. durch langandauernde, chronische Schädigung des gutartigen Geschwulstgewebes und des ortsständigen Nachbargewebes die Widerstandsfähigkeit des Bindegewebes herabgesetzt und ein destruierendes Wachstum erfolgen kann, daß

2. der karcinomatöse Charakter des Papilloms lange Zeit infolge der vorwiegend papillären Neubildung verschleiert wird, bis es sich als unaufhaltsam wachsendes, äußerst bösartiges, zerstörendes Gewächs offenbart.

Das klinische Verhalten der Papillome ist in der Regel ein relativ gutartiges. Das gilt vor allem für die auf entzündlicher Grundlage entstandenen Papillome, die meist mechanischen Reizungen ihren Ursprung verdanken und daher mehr als Hyperplasien aufzufassen sind. Hier ist außer der Beseitigung des Papilloms auch auf die Entfernung des Wachstumsreizes besonderes Gewicht zu legen, z. B. Beseitigung scharfer Zahnkanten, Wurzelreste, überstehender Füllungen, schlechtsitzender Prothesen, damit nicht durch Bestehenbleiben der Reizursache eine neue Wucherung angeregt wird. Selbstverständlich ist die Größe und Lage der Papillome von Bedeutung. Lang gestielte Tumoren der Uvula, des harten und weichen Gaumens, der Alveolarfortsätze können zu Schluck- und Atembeschwerden führen, bei besonders großer Ausdehnung den ganzen Kehlkopf verlegen und die Nahrungsaufnahme erschweren oder verhindern, im Kehlkopf besonders an Stimmbändern, der Stimme ganz erheblich Abbruch tun. Bei starker Durchblutung dieser Neubildungen in der Mundhöhle kann es durch Kauen von harten Speisen, wie Brotkrusten, oder durch Aufbeißen leicht zu Verletzungen und Blutungen kommen, und eine Wundinfektion kann die Folge sein.

Nicht selten trifft man Papillome an, die in ihrem Bau, auch mikroskopisch, gutartig sind, aber klinisch ein durchaus bösartiges Aussehen haben, indem sie sehr hartnäckig immer wieder rezidivieren. Diese Eigenschaft wird besonders dem harten Papillom zugeschrieben im Gegensatz zum weichen. Wenn auch nicht von einer direkten Malignität der harten Papillome gesprochen wird, so raten doch auch die Autoren, die die harten Papillome für gutartig erklären, zur

gründlichen Entfernung um weder Rezidive noch Krebsentartungen zu erleben.

Sehr oft genügt die Entfernung der äußeren Reizursachen um die hyperplastischen Neubildungen zum Verschwinden zu bringen. Bei der echten gutartigen Geschwulst aber ist der operative Eingriff notwendig. Es genügt nicht, das Papillom mit der Schere oder der kaustischen Schlinge abzuschneiden, sondern der Tumor muß möglichst vollständig aus dem gesunden Gewebe exstirpiert und der Mutterboden mit dem Thermokauter verödet werden, um eine Rezidivierung hintanzuhalten und die Möglichkeit der malignen Entartung auszuschalten. Einfaches Abschneiden oder gar Verwendung von Säuren zu Ätzungen können wachstumsfördernd wirken. Beim malignen Papillom kommt außer der Operation noch die Röntgen- und Radiumtherapie in Betracht, insbesondere wenn der Allgemeinzustand des Patienten einen größeren operativen Eingriff nicht gestattet.

Sehr oft ist die Zungenleukoplakie der Ausgangspunkt des Zungenkarzinoms und Lazarus-Berlin hat auf Grund seiner Beobachtungen (Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1928) mitgeteilt, daß ein Drittel der Zungenkarzinome auf dem Boden der Leukoplakie entstehen, die wiederum die Folge von Syphilis und Nikotin sein soll. Seiner Anschauung nach sind mechanisch chronische Reizungen wie Zahnkanten, Zahnstein, Gebißplatten, kariöse Zähne die Ursache zur Entwicklung von Geschwüren, die sehr häufig ein Vorstadium des Carzinoms sind. Daher sollte den kleinsten, anscheinend harmlosen Veränderungen an der Zunge Beobachtung geschenkt werden. Die Asanierung der Zunge ist bei Syphilitikern und Rauchern eine krebsprophylaktische Aufgabe.

Interessant ist nun ein Fall von Papillomatosis der Zunge auf der Grundlage einer Leukoplakie, der in der hiesigen Universitäts-Hautklinik behandelt wurde und dessen Krankengeschichte ich nachfolgend bringe:

Patient ist 62 Jahre alt, verheiratet, von Beruf Landwirt. Sein Vater starb an Wassersucht, seine Mutter an Altersschwäche. Er wurde am 4.2.30 in die Hautklinik eingewiesen.

Vor etwa einem Jahr bemerkte Patient auf seiner Zunge einen annähernd pfennigstückgroßen, derben, weißen Fleck, der bisweilen, besonders nach scharfen Speisen, schmerzhaft war. Seit 6 Wochen entstanden an dieser Stelle und in der Umgegend davon rasch wuchernde, ausgedehnte, warzige Erhebungen. Bis auf einen kleinen, cirka erbsengroßen Rest bildeten sich angeblich diese Veränderungen schon einige Male zurück.

Patient ist ein kräftiger, untersetzter Mann und sonst gesund. An der rechten Zungenspitzenhälfte erheben sich zwei warzenartige Wucherungen, einen halben Centimeter über die Zungenschleimhaut, von grauweißer Farbe ganz derber Konsistenz. Das vorderste Stück kirschkerngroß (excidiert), das daran anschließende halbkirschgroß, zeigt ausgesprochen blumenkohlartigen Charakter, ebenso die etwas flachen, in schmalen Streifen nach dem Zungengrund hinziehenden und dort in gut stecknadelkopfgroßen, einzelstehenden Papillen übergehenden Schleimhautveränderungen. Auch hier confluieren die feinen warzigen Gebilde zu etwa halbbohnengroßen Geschwülstchen, die aneinander anstoßen. Etwa in der Mittel-

linie des vorderen Zungendrittels ist ein erbsengroßer, weißgrauer Fleck.

Im mikroskopischen Bild findet sich eine tiefe Ausziehung und Verbreiterung der Zapfen des Rete Malpighii, die äußeren Lagen des Epithels in ziemlicher Mächtigkeit keratohyalinartig gewandelt, mit Gewebslücken, einer wenig Farbstoff annehmenden, homogenen Grundsubstanz und zahlreichen, zum Teil spindelförmigen Kernen versehen. An der äußersten Peripherie Auflockerung des Gewebes in Form von Faserzügen, die parallel zur Oberfläche verlaufen. Nach innen finden sich Zellschichten, die besonders in der Tiefe der Zapfen auffallend groß und hell sind und polygonale Gestaltung besitzen. Am Kern keine nachweisbare Strukturveränderung. Die Basilarschicht hat nahezu durchwegs Cylinder-Form, erscheint nur an einigen Stellen mehr reich und besitzt scharfe Abgrenzung gegenüber der Submucosa. Mitotische oder amitotische Teilungsfiguren auch bei Durchmusterung zellreicher Stellen nicht zu finden. Das Bindegewebe der Submucosa ist auffallend gefäßreich, zeigt stellenweise Lymphozytenauswanderung, bietet aber sonst keine besonderen Merkmale. Hervorzuheben ist die an allen durchgemusterten Stellen gegebene scharfe Abgrenzung und das völlige Fehlen einer atypischen Epithelproliferation.

7.2.30 Injektion von 4 Quadeln Milch intracutan am Morgen. Als Patient abends zu Bett ging, bekam er plötzlich heftige Kopfschmerzen, Schmerzen in den Augen, „Wimmeln“ in der Zunge

und Ziehen nach der Zungenspitze zu. Dann stellte sich Herzklopfen und Beklemmungsgefühl auf der Brust ein und „Kochen" im Leib. Schließlich verspürte er noch Stechen und Reißen in den Beinen und war erst am Morgen wieder beschwerdefrei.

9.2.30 Neuerdings 4 Quaddeln Milch intracutan, die ohne Reaktion vertragen wurden.

10.2.30 Die Geschwulst ist deutlich abgeflacht.

11.2.30 Wieder 4 Quaddeln Mich intracutan. Abends stellten sich Kopfschmerzen ein, Befund unverändert.

13.2.30 Patient befindet sich wohl.

14.2.30 Teilweise Abtragung der Papillome durch Kaustik nach subcutaner Dilaudidinjektion. Die Basis steht noch. Nach dem Eingriff heftigste Ohrenschmerzen, die nach Pyramidon 0,3 sich bessern. Nachts nochmals anfallsweise, auftretende Ohrenschmerzen.

15.2.30 Schmerzen auf der Zunge, sonst fühlt sich Patient wohl.

17.2.30 Die Papillome sind deutlich abgeflacht. Das vorderste Gebilde erhebt sich knapp $^1/_4$ cm über die Zungenschleimhaut, zeigt noch grauweiße Verfärbung und ganz feine Wärzchen. Die übrigen noch zurückgebliebenen Veränderungen gleichen Erbsen, die sich aneinander schließen. Die Schmerzen und das Brennen hat nachgelassen.

20.2.30 Zwei Quaddeln intracutan Condylomextrakt.

22.2.30 Dasselbe. Eine weitere Verkleinerung der Papillome ist nicht festzustellen.

26.2.30 2 Quaddeln Condylomextrakt.

28.2.30 Dasselbe. Die einzelnen Papillome sind bedeutend flacher geworden, sind aber immer noch annähernd linsengroß.

Patient wurde auf Wunsch entlassen. Der Arzt, an den er zur weiteren Behandlung überwiesen wurde, setzte die Behandlung mit Papillomextrakt fort und schreibt am 20. 4. 30, daß in der ersten Zeit die Erscheinungen auf der Zunge zurückgegangen seien, daß aber bei der letzten Injektionskur keine wesentliche Besserung zu verzeichnen gewesen sei. Hals- und Zungendrüsenschwellungen seien nicht aufgetreten.

Am 30. 4. 30 wurde Patient wiederum in die hiesige Hautklinik aufgenommen und folgender Befund bei ihm festgestellt:

Auf der rechten Seite der Zunge etwas über die Mittellinie nach links übergreifend, an der Zungenspitze beginnend eine ca. 3 Markstückgroße, papillomatöse Wucherung, die sich $^1/_2$cm über die Schleimhaut erhebt, hart ist, sich rauh anfühlt und weiß verfärbt ist. In der Mittellinie der Zunge, anschließend an die vordere Wucherung eine Zehnpfennigstückgroße, mehr confluierende, unscharf abgegrenzte, papillomatöse Wucherung von ebenfalls $^1/_2$ cm Höhe, nach hinten sich aber stark abflachend. Die Wucherung fühlt sich rauh an und zeigt mehr die Farbe der Zungenschleimhaut. Übrige Mundschleimhaut unverändert.

1.5.30 Röntgenbestrahlung der Zunge.

3.5.30 Dasselbe.

Zur weiteren Rückbildung der Papillomatotis wurde eine Röntgenbestrahlung von 80% H.E. D. vorgenommen.

In jüngster Zeit hat die Ansicht, daß die Condylome mit den Warzen ätiologisch identisch oder wenigstenst nahe verwandt sind, sehr gewonnen auf Grund von klinischen Beobachtungen und vor allem von Übertragungsversuchen auf die Armhaut, wie sie Waelsch, Habermann, Ziegler, Frey angestellt haben. Frey hält die drei Erscheinungsformeln genügend begründet in der histologischen Ähnlichkeit, in dem gleichzeitigen Vorkommen bei der nämlichen Person, in der gleichen Reaktion dieser Neubildungen gegenüber therapeutischen Maßnahmen, ferner in der an zahlreichen Autoinoculationen und künstlichen Impfversuchen bewiesenen Übertragbarkeit dieser Warzenarten, wobei oft Übergangsformen enstehen. Er selbst machte die Beobachtung, daß nach Verimpfung von Condylommaterial plane Warzen auftraten. Die histologische Struktur des ortsständigen Gewebes scheint dabei auf die Form der Warzen einen Einfluß auszuüben; so gleicht sich an den Übergangsstellen der Haut zur Schleimhaut, besonders an Lippen und Augen, das klinische und histologische Bild der vulgären Warzen den spitzen Condylomen an, indem der papillomatöse Charakter der Verhornung gegenüber überwiegt. Raynand, Montpellier und Lacroix beobachteten bei einem 22jährigen nordafrikanischen Eingeborenen etwa 20 bis kleinerbsengroße Papillome vom Typ des spitzen Condyloms auf der Schleimhaut der rechten Wange. Schoenhof berichtet bei Condylomen im rechten und linken Mundwinkel von Rezidiven, nach deren Entfernung nach 2maliger Excochleation und Ätzung auf der Haut der rechten Wange vereinzelte, kleine, weiche Warzen auftraten, worin nach seiner

Anschauung ein Zusammenhang für die ätiologische Einheit der planen Warzen und spitzen Condylome besteht. Jadassohn weißt daraufhin, daß nach seinen eigenen Untersuchungen Papillome an den Rachengebilden den gleichen Bau haben wie die spitzen Condylome. Nadel beschreibt ebenfalls zwei Fälle von Condyloma acuminatum der Mundschleimhaut von typisch histologischem Bau.

Als erster soll Rasch das Vorkommen von Warzen auf der Mundschleimhaut in Verbindung mit Warzen auf der äußeren Haut nachgewiesen haben, die meist dem Bau der Condylome gleichen. Diese spitzen Condylome der Mundschleimhaut unterscheiden sich lediglich dadurch von den Warzen, daß sie gestielt und oft blumenkohlartig gezackt sind. Zwischen beiden Formen kommen verschiedene Übergänge vor und auf Grund der Beobachtungen auf der Mundschleimhaut gewinnt die Lehre von der Identität größte Wahrscheinlichkeit.

In der Behandlung der planen Warzen und der Warzen überhaupt wurden verschiedene Wege eingeschlagen, die trotz guter Erfolge manche Nachteile brachten, hauptsächlich in kosmetischer Hinsicht. Die Anwendung von Röntgen- und Radium ist teils unmöglich, teils wird man sich zu Bestrahlungen nicht so leicht entschließen können. Beim Gebrauch von Ätzmitteln wie rauchende Salpetersäure, Natriumbisulfid etc. gibt es eine tiefgreifende Zerstörung des Gewebes, dazu ergeben die schlechtheilenden Ätzwunden unschöne Narbenbildungen. Auch die innerliche Verabreichung von Arsen und Hydrargyrum jodatum flavum, das besonders Jadassohn zur Behandlung der Veruccae planae juveniles empfohlen hat, zeitigte nur teilweise Erfolge und hat außerdem den Nachteil ein nicht in-

differentes Medikament für den Körper zu sein, nachdem wir es ja viel mit Kindern zu tun haben. Andere innerlich gegebene Mittel wie Magn. sulf. oder Kalkwasser nach Semon zeitigten ungünstige Erfolge.

Da gelang es Biberstein-Breslau durch eine ganz neue Methode bei einem sehr großen Teil der von ihm Behandelten die infektiösen Neubildungen dadurch zum Schwinden zu bringen, daß er eine aus Warzen- oder Condylommaterial hergestellte Vaccine den Patienten, die mit planen oder vulgären Warzen sowie Papillomen, sowohl spitzen Condylomen wie Kehlkopfpapillomen, befallen waren, intracutan verabreichte.

Nachdem Jadassohn die Übertragbarkeit der Warzen festgestellt hatte, Ciuffos und Seras Versuche das Virus derselben zu filtrieren gelungen waren, und die spitzen Condylome schon seit längerer Zeit von vielen Autoren mit den Warzen und den Mollussca contagiosa in die Gruppe der „infektiösen, benignen Epitheliome" (Jadassohn) gerechnet wurden, hat Biberstein zusammen mit Dr. Badelt Versuche mit einer Immuntheraphie gemacht, da ja von Immunitätsvorgängen wegen des Verschwindens von Warzen nach Beseitigung einer oder einzelner gesprochen wurde.

Die Vaccine wurde — analog den sehr wirksamen Organ-Protein-Antigenen, die von Jadassohn und ihm zur intracutanen Sensibilisierung benutzt wurden — folgendermaßen hergestellt (Klin. Wochenschr. 1925):

Reinigung der mit Warzen besetzten Partie mit Alkohol, Äther und physiologischer Kochsalzlösung, subcutane Anästhesierung (1 % Novocain), Entnahme der Warzen mit dem scharfen Löffel, der Condylomata acuminata durch Abbrennen des Stiels mit dem Flach-

brenner, Verreibung im sterilen Mörser mit steriler, physiologischer Kochsalzlösung zu einem dünnflüssigen Brei, Autolyse desselben 24 Stunden bei Zimmertemperatur, Erhitzung auf 60° eine Stunde lang, Prüfung auf Freisein von Bakterien, Zusatz von Phenol, sodaß eine 0,5 %ige, zur Intracutaninjektion gerade noch verwendbare Emulsion entsteht. Ohne Carbolzusatz ist die Sterilität über lange Zeit, wie im Anfang einige schnell vorübergehende Lokalinfektionen zeigten, nicht sicher. Auch die carbolisierten Vaccinen wurden wöchentlich auf Sterilität untersucht. Da sich bei den intracutanen Sensibilisierungsversuchen Dosen von 2mal 0,1 als völlig ausreichend erwiesen, wurde die gleiche Dosis angewandt und schließlich 2mal wöchentlich gegeben, nachdem die jeden zweiten Tag vorgenommenen Injektionen keinen Vorteil gezeigt hatten. Die mit solchen Extrakten gegebenen Injektionen führten zu keinerlei Reaktionserscheinungen (keine Sensibilisierung!).

Über den Erfolg schreibt Biberstein: insgesamt wurden 112 Patienten, Erwachsene und Kinder beiderlei Geschlechts, behandelt, und zwar 85 Warzenpatienten (vulgares und planae, davon 73 mit Warzen —, 12 mit Condylomvaccine) und 27 Condylompatienten mit Condylomvaccine.

Bei 1—5 Injektionen war so gut wie kein Erfolg zu bemerken; 6—10 Injektionen führten in etwa der Hälfte der Fälle zum Ziel. Bei mehr als 10 Injektionen wurden durchschnittlich 75 % günstig beeinflußt. Bei den Ergebnissen ist zu berücksichtigen, daß ein Teil der Patienten schon nach einer oder wenigen Injektionen fortblieb, ein anderer nicht regelmäßig erschien.

Bei den mit Erfolg Behandelten zeigt nachstehende Tabelle, nach wieviel Injektionen sich der erste Einfluß der Therapie geltend machte.

Injektionen	Warzen mit Warzen-vaccine	Warzen mit Condylom-vaccine	Condylom-mit Condylom-vaccine
1 —5	16 mal	3 mal	8 mal
6 —10	7 mal		
11—15	7 mal		4 mal
16—20	6 mal		
21—25		1 mal	2 mal
26—30		1 mal	

Über die Heilungen bezw. Besserungen führt Biberstein folgendes aus:

Gegen das Spontanverschwinden von Warzen etc., was ja möglich sein kann, spricht die große Zahl hochgradig Warzenkranker der verschiedensten Lebensalter, bei denen mit einer der Zahl der Injektionen entsprechenden, gewißen Promptheit ein Erfolg erzielt wurde. Die bis jetzt gemachten Beobachtungen sprechen gegen die Annahme, daß die Behandlung zwar die Ursache des Rückganges, daß aber der Vorgang kein spezifischer wäre, sondern sich auch mit normalen Hautextrakten erzielen ließe.

Die verschieden lange Zeit, die bei den einzelnen Fällen bis zur Wirkung vergeht, spielt für die Wertung der Ergebnisse keine Rolle, da ja auch die Inkubationszeit bei Verimpfung selbst des nämlichen Materials bei verschiedenen Menschen verschieden lang ist. Die Methode der aktiven Immunisierung unter den jetzigen Bedingungen ist brauchbar, hochgradige Fälle von

Warzen, Warzen am behaarten Kopf, spitze Condylome und auch für Kehlkopfpapillome auf Grund der Ullmannschen Übertragungsversuche.

Ausgehend von der Voraussetzung, daß zur Entstehung von Warzen überhaupt außer einem spezifischen Virus noch eine bestimmte Infektionsbereitschaft der Haut, eine vom Normalen abweichende Reaktion auf den Erreger gehöre, hat Dietel-Erlangen eine Umstimmung des Hautorgans versucht, um dadurch dem Virus den geeigneten Boden zu entziehen. Zu diesem Zwecke gab er intrakutane Einspritzungen mit steriler Kuhmilch.

Das Verfahren ist sehr einfach. Frische Kuhmilch wird durch Kochen im Wasserbad sterilisiert. In gut desinfizierte Haut, am besten in die Streckseiten der Vorderarme werden davon zwei bis vier Quaddeln von je 0,1 ccm sterile Milch intracutan injiziert und zwar 2mal wöchentlich. Die Zahlen der notwendigen Injektionen ist sehr verschieden, von 3 bis über 20.

Der Erfolg war bei einer großen Anzahl von Patienten mit vulgären Warzen negativ, während Verruccae planae juveniles außerordentlich oft vollständig abheilten. Von 24 Patienten erfolgte bei 20, also über 80%, eine vollständige Abheilung, dazu mit einer Restitutio ad integrum ohne irgendwelche Nebenerscheinungen. Bei einigen Patienten, die neben den Verruccae planae auch vulgäre Warzen hatten, bildeten sich die planen Warzen unter der Milchtherapie zurück, dagegen mußten die vulgären Warzen durch andere Maßnahmen entfernt werden.

Ob durch die intracutanen Milchinjektionen wirklich eine Umstimmung der Haut erzielt wurde, läßt sich natürlich kaum nachweisen, doch die Annahme spricht dafür. Auf jeden Fall wäre es auf Grund der

Erfahrungen und der günstigen Erfolge Dietels angebracht jeden Fall von planen Warzen zuerst mit Milchinjektionen zu behandeln und erst bei negativem Erfolge zu anderen Mitteln zu greifen, zumal das Verfahren, sehr einfach, absolut unschädlich ist und jederzeit in der Sprechstunde angewendet werden kann. Eine nicht geringe Bedeutung haben die außerordentlich günstigen Erfolge in kosmetischer Hinsicht.

Einen ähnlichen Fall wie den hier beschriebenen schildert Buschke (Zentr. Bl. f. Haut- u. Geschl. Kr. 1928), wo sich ein Papillom auf einer Leukoplakie der Wangenschleimhaut entwickelte. Bei einem 68jähr. Mann kann mit positiver Seroreaktion und Pupillenstarre, bei dem wahrscheinlich eine Tabes vorliegt, findet sich außer einer diffusen Leukoplakie der Zunge und der rechten Wangenschleimhaut ziemlich dicht unter dem Mundwinkel eine etwas über Pfennigstück große, runde, 3—4 mm über die Oberfläche hervorragende, scharf abgesetzte Prominenz mit etwas unregelmäßiger und blendendweißer Oberfäche. Die histologische Untersuchung ergibt eine starke Verlängerung der Epithelzapfen, die ganz regelmäßig angeordnet mit der Oberfläche zusammenhängen, zwischen ihnen ein entzündliches Infiltrat, bestehend aus epitheloiden Zellen und mononukleären Lymphozyten.

Die klinische Erfahrung hat gezeigt, daß die Leukoplakie zu tumorartigen Wucherungen anregt, die sehr oft karzinomatös entarten. Der beschriebene Fall gewinnt seine Bedeutung dadurch, daß sich auf dem Grunde einer Zungenleukoplakie ein Papillom entwickelte, dessen klinischer Verlauf und mikroskopischer Befund es als durchaus gutartig erscheinen lassen. Die angewandte Therapie, die in Milch- und

Condylomextrakt-Injektionen, kombiniert mit kaustischer Abtragung eines Teils der Papillome bestand, hat zweifellos zu einer Rückbildung bezw. zu einem Stillstand der Papillomatosis geführt. Die restlose Abheilung soll durch Röntgenbestrahlung erzielt werden.

Zum Schlusse meiner Ausführungen möchte ich nicht verfehlen Herrn Oberarzt Privatdozent Dr. Dietel für die Zuweisung der Arbeit sowie für seine fördernde Unterstützung meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Ich gebe hiemit die ehrenwörtliche Versicherung, die Arbeit selbstständig und nur unter Benützung der angegebenen Literatur angefertigt zu haben.

Literatur-Verzeichnis.

1. Aschoff: Patholog. Anatomie. 1921
2. Ausspitz: Handbuch der Hautkrankheiten.
3. Beck Werner: J. D. München 1923. Über Papillome der Mundhöhle, insbesondere des Unterkiefers.
4. Biberstein: Klinische Wochenschr. 1925.
5. Birch-Hirschfeld: Lehrbuch d. Allg. und spez. pathol. Anatomie.
6. Borst: Die Geschwülste I und II.
7. Dietel: Deutsch-Med. Wochenschrift 1928.
8. Dinkel-Alfred: J. D. Erlangen 1926. Zwei Fälle von Papillom in der Nase.
9. Dürck: Atlas und Grundriß d. Allg. path. Histologie.
10. Gans, Oskar: Histologie d. Hautkrankheiten.
11. Heidenhain: Über das Problem d. bösartigen Geschwülste.
12. Herxheimer-Hofmann: Die Hautkrankheiten.
13. Jadassohn: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.
14. Jesionek: Biologie der gesunden und kranken Haut.
15. Kaufmann: Spez. pathol. Anatomie.
16. Krecz: J. D. Würzburg, Papillome der Mundhöhle.
17. Lazarus: Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung.
18. Lubarsch: Lehre von den Geschwülsten.
19. Misch: Grenzgebiete d. Medizin und Zahnheilkunde.
20. Rehn: Langenbecks Archiv.
21. Ribberts-Lehrbuch d. Allg. Pathologie und der path. Anatomie. Herausgegeben von Mönckeberg.

22. Rieke: Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.
23. Siegmund, Herbert und Weber, Rudolf: Path. Histologie d. Mundhöhle.
24. Schmauß-Herxheimer: Lehrbuch d. path. Anatomie.
25. Stahr: Zur Äthiol. epithel. Geschwülste. Zentr. Bl. für Path. 1903.
26. Thomaschky, Werner: J. D. Würzburg 1922: Beiträge zur Pathol., Ätiol. und Therapie der Papillome, speziell der Mundhöhle und Wange.
27. Unna: Histopathologie der Hautkrankheiten.
28. Virchow: Die krankhaften Geschwülste.
29. Ziegler: Lehrb. der pathol. Anatomie.
30. Zieler-Jacobi: Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.
31. Handbuch der ärztl. Erfahrungen im Weltkrieg 1914/18.
32. Zentralbl. f. Haut- und Geschlechtskrankheiten.
33. Frankfurter Zeitschr. f. Pathologie 1915.
34. Ergebnisse der allg. Pathologie und path. Anatomie.
35. Virchows Archiv 1925: Zur Lehre der Hautcarzinome.

Lebenslauf.

Ich, Wendelin Kolb, wurde am 30. Juli 1897 als Sohn des verstorbenen Gendarmeriekommissärs Josef Kolb und seiner Ehefrau Anna, geb. Hamann, zu Mengersreuth, B. A. Kemnath geboren und besuchte von 1908 bis 1916 das Neue Gymnasium zu Bamberg. Im März 1916 wurde ich zum Militär eingezogen und kam im Oktober 1916 zum 1. bayer. Jägerregiment ins Feld. Im September 1918 geriet ich in englische Gefangenschaft. Nach meiner Rückkehr widmete ich mich dem Studium der Zahnheilkunde in München und Erlangen und bestand, nachdem ich mein Studium einige Jahre unterbrochen hatte, im Mai 1930 zu Erlangen das zahnärztliche Staatsexamen.